

学校编码: 10384

分类号\_\_\_\_\_密级\_\_\_\_\_

学号: 200425046

UDC \_\_\_\_\_

厦 门 大 学

## 硕 士 学 位 论 文

**SmI<sub>2</sub> 促进下手性硝酮与醛酮交叉耦联反应的方法学研究暨 Swainsonine 立体异构体的不对称合成研究**  
**Studies on the Cross-coupling Reaction between Chiral Nitrones and Carbonyl Compounds in the Presence of SmI<sub>2</sub>, and the Total Synthesis of Swainsonine Epimers**

徐守强

指导教师姓名: 张洪奎 副教授

黄培强 教授

专 业 名 称: 有 机 化 学

论文提交日期: 2008 年 1 月

论文答辩时间: 2008 年 1 月

学位授予日期: 2008 年 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2008 年 1 月

厦门大学博硕士论文摘要库

# 厦门大学学位论文原创性声明

兹呈交的学位论文，是本人在导师指导下独立完成的研究成果。  
本人在论文写作中参考的其他个人或集体的研究成果，均在文中以明确方式标明。本人依法享有和承担由此论文产生的权利和责任。

声明人（签名）：

年 月 日

厦门大学博士论文摘要库

# 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人完全了解厦门大学有关保留、使用学位论文的规定。厦门大学有权保留并向国家主管部门或其指定机构送交论文的纸质版和电子版，有权将学位论文用于非赢利目的的少量复制并允许论文进入学校图书馆被查阅，有权将学位论文的内容编入有关数据库进行检索，有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

本学位论文属于

1、保密（ ），在          年解密后适用本授权书。

2、不保密（ ）

（请在以上相应括号内打“√”）

作者签名：

日期：      年    月    日

导师签名：

日期：      年    月    日

厦门大学博硕士论文摘要库

# 目 录

缩 略 语 .....	I
摘 要 .....	III
ABSTRACT .....	VII
第一章 引言 .....	1
第二章 $\text{SmI}_2$ 促进下环状手性硝酮与醛、酮交叉耦联反应研究 .....	6
第一节 文献回顾 .....	7
第二节 环状手性硝酮与醛、酮在 $\text{SmI}_2$ 促进下的分子间交叉耦联反应方法学研究 .....	9
第三节 小结 .....	26
第三章 $(-)-8a\text{-epi-Swainsonine}$ 及 $(-)-8,8a\text{-di-epi-Swainsonine}$ 的不对称合成研究 .....	28
第一节 文献回顾 .....	28
第二节 逆合成分析 .....	37
第三节 结果与讨论 .....	38
第四节 小结 .....	50
第四章 $(2R,3R)$ -2,3-二羟基- $\gamma$ -丁内酰胺的合成 .....	55
第一节 文献回顾 .....	55
第二节 合成计划 .....	57
第三节 结果与讨论 .....	58
第四节 小结 .....	61
第五章 1,4-Dideoxy-1,4-imino-L-ribitol (LRB)的不对称合成 .....	62

第一节	文献回顾 .....	62
第二节	合成计划 .....	65
第三节	结果与讨论 .....	65
第四节	小结 .....	67
第六章	结论 .....	74
第七章	实验部分 .....	76
致谢		



## Contents

Abbreviations.....	I
Abstract (in Chinese).....	III
Abstract (in English).....	VII
Chapter 1 Preface.....	1
Chapter 2 Studies on the Cross-coupling Reaction Between Chiral Nitrones and Carbonyl Compounds.....	6
2.1 Review of Reported Methods.....	7
2.2 Studies on Cross-coupling Reaction Between Chiral Nitrones and Carbonyl Compounds.....	9
2.3 Conclusions.....	26
Chapter 3 Total Synthesis of (–)-8a- <i>epi</i> -Swainsonine and (–)-8,8a- <i>di-epi</i> -Swainsonine.....	28
3.1 Review of Reported Methods.....	28
3.2 Retrosynthetic Analysis.....	37
3.3 Result and Discussion.....	38
3.4 Conclusions.....	50
Chapter 4 Synthesis of (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3,4-Dihydroxy-pyrrolidin-2-one .....	55
4.1 Review of Reported Methods.....	55
4.2 Synthetic Plan.....	57
4.3 Result and Discussion.....	58
4.4 Conclusions.....	61
Chapter 5 Total Synthesis of 1,4-Dideoxy-1,4-imino-L-ribitol (LRB) ...	62

5.1	Review of Reported Methods.....	62
5.2	Synthetic Plan.....	65
5.3	Result and Discussion.....	65
5.4	Conclusions.....	67
Chapter 6	Conclusions.....	74
Chapter 7	Experimental Section.....	76
Acknowledgments		

## 缩略语

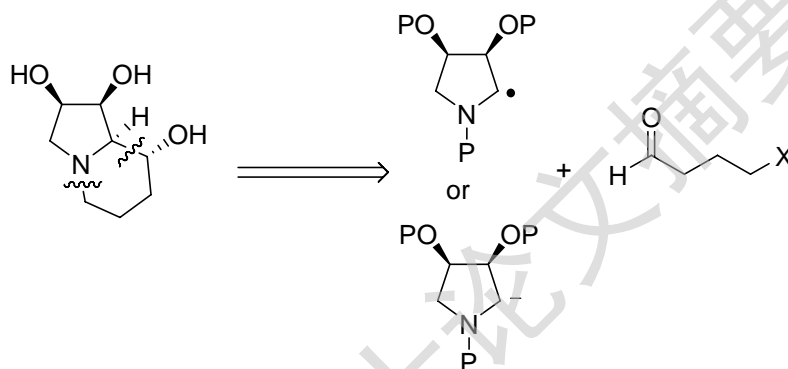
Ac	乙酰基	LDA	二异丙基胺基锂
Ar	芳基	<i>m</i> CPBA	间氯过氧苯甲酸
aq.	水溶液	Me	甲基
A.R.	分析纯	mg	毫克
atm	大气压	Min	分钟
Bn	苄基	mL	毫升
Boc	叔丁氧基羰基	mmol	毫摩尔
<i>n</i> -Bu	正丁基	Ms	甲磺酰基
<i>t</i> -Bu	叔丁基	<i>m/z</i>	质荷比
Bz	苯甲酰基	NMO	<i>N</i> -甲基吗啡啉- <i>N</i> -氧化物
c	浓度	PCC	氯铬酸吡啶盐
CAN	硝酸铈铵	PE	石油醚
cat.	催化量 (剂)	Ph	苯基
Cbz	苄氧羰基	PMB	对甲氧基苄基
DBU	双环[4.3.0]-1,5-二氮-5-十一烯	ppm	百万分之一
dd	双双重峰 (核磁)	PPTS	对甲苯磺酸吡啶盐
DHP	二氢吡喃	<i>i</i> -Pr	异丙基
DIBAL-H	二异丁基氢化铝	py/pyr	吡啶
DMAP	4- <i>N,N</i> -二甲胺基吡啶	TBAF	四丁基氟化铵
DME	1,2-二甲氧基乙烷	TBDPS	叔丁基二苯基硅基
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺	TBHP	过氧叔丁醇
DMSO	二甲亚砜	TBS/TBDMS	叔丁基二甲基硅基
equiv.	当量	TEA	三乙胺
ESI/MS	电喷雾质谱	Tf.	三氟甲磺酰基
Et	乙基	TFA	三氟乙酸
AcOEt	乙酸乙酯	TFAA	三氟乙酸酐
g	克	THF	四氢呋喃
h	小时	THP	四氢吡喃
HMPA	六甲基磷酰三胺	TLC	薄层层析色谱
Hz	赫兹	TMEDA	<i>N,N,N,N</i> -四甲基乙二胺
<i>J</i>	偶合常数	TMS	三甲基硅基
LAH	氢化锂铝	Ts	对甲苯磺酰基
		v	体积

---

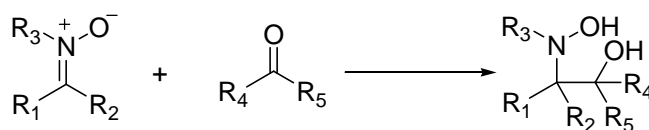
厦门大学博硕士论文摘要库

## 摘要

含(3*S*,4*R*)-3,4-二羟基吡咯烷结构的天然产物是为数众多具有生理活性的一类化合物，在医药和生化上有广阔的应用前景。关于这类化合物的不对称合成是当前有机合成界的一大热点，尤其是 *N*- $\alpha$ 位含羟烷基侧链的这类化合物的不对称合成，则是其中的研究重点。然而对于多羟基生物碱，如：(-)-swainsonine，一种简洁有效的逆合成分析是导向(3*S*,4*R*)-3,4-二羟基吡咯烷 *N*- $\alpha$ 位羟烷基化。



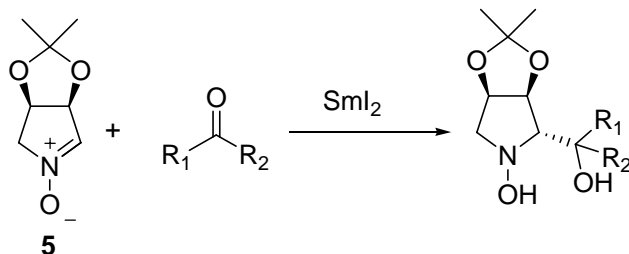
对于 *N*- $\alpha$ 位羟烷基化方法，一种条件温和且高效的新方法是基于硝酮在  $\text{SmI}_2$  促进下与醛、酮发生类频那醇(pinacol-type)耦联反应的 *N*- $\alpha$ 位羟烷基化方法。该方法已有的研究集中于分子内的反应或是非手性分子间的反应，而对手性硝酮与醛、酮的反应及其在天然生物碱不对称合成中的应用则是一个有待于研究且具有挑战性的课题。



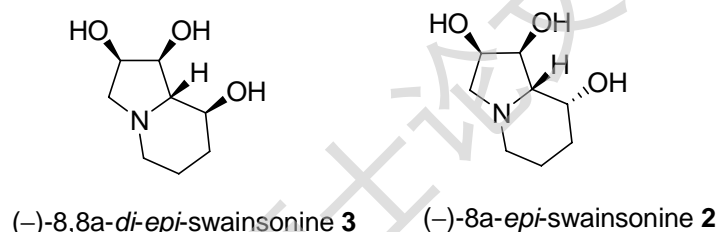
因此本论文的目的之一是研究(3*S*,4*R*)-3,4-二羟基吡咯烷 *N*- $\alpha$ 位羟烷基化，即手性硝酮 **5** 在  $\text{SmI}_2$  促进下立体选择性地形成 *N*- $\alpha$ 位羟烷基化方法，并基于建立的 *N*- $\alpha$ 位羟烷基化方法，研究其在吲哚里西啶生物碱(-)-swainsonine 的不对称合成中的应用。取得结果如下：

一、研究了手性硝酮 **5** 在  $\text{SmI}_2$  促进下与醛、酮发生类频那醇反应的化学产率和立体选择性及立体选择性产生的可能机理；研究了不同羰基化合物在不同的反

应条件下的影响, 以 49-91% 的产率得到 *N*- $\alpha$  位羟烷基化产物。由于产物的 N-OH 键可以很方便的切除得到胺, 从而建立了一条高效的 (3*S*,4*R*)-3,4-二羟基吡咯烷 *N*- $\alpha$  位羟烷基化方法。



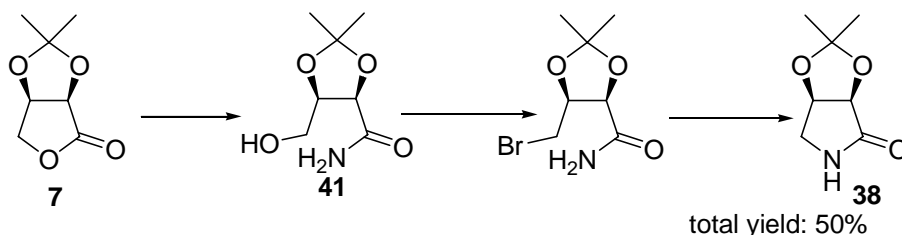
二、由建立的 *N*- $\alpha$  位羟烷基化方法, 经过 4 步反应以 39% 的总产率得到两个产物: (-)-8*a*-*epi*-swainsonine **2** 和 (-)-8,8*a*-*di*-*epi*-swainsonine **3** (其中: (-)-8*a*-*epi*-swainsonine **2** 产率为 24%; (-)-8,8*a*-*di*-*epi*-swainsonine **3** 产率为 15%)。



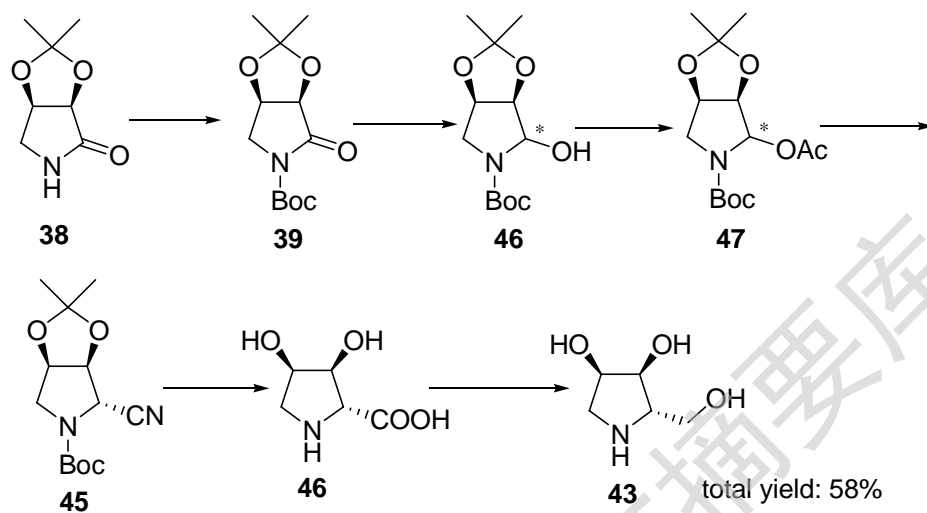
许多具有生理活性的生物碱都含有 (3*S*,4*R*)-3,4-二羟基吡咯烷片段。天然产物 1,4-dideoxy-1,4-imino-D-ribitol、(-)-swainsonine 的几个可行的逆合成分析最终都导向 (2*R*,3*R*)-2,3-二羟基- $\gamma$ -丁内酰胺合成砌块。因而建立一条简洁高效的 (2*R*,3*R*)-2,3-二羟基- $\gamma$ -丁内酰胺的合成方法具有十分重要的意义。

因此本论文的另一目的是由简单易得的原料 (2*R*,3*R*)-2,3-二羟基- $\gamma$ -丁内酯出发, 建立一条简单易行的 (2*R*,3*R*)-2,3-二羟基- $\gamma$ -丁内酰胺的合成路线, 并利用该合成砌块 [(2*R*,3*R*)-2,3-二羟基- $\gamma$ -丁内酰胺] 设计合成 LRB (1,4-dideoxy-1,4-imino-L-ribitol), 取得结果如下:

一、由双羟基丙酮叉保护的 (2*R*,3*R*)-2,3-二羟基- $\gamma$ -丁内酯出发, 经过三步反应以 50% 的总产率得到了 (2*R*,3*R*)-2,3-二羟基- $\gamma$ -丁内酰胺 **38**。与文献报道的路线相比, 该路线所用原料易得, 实验操作简单。



二、由双羟基保护的(2*R*,3*R*)-2,3-二羟基- $\gamma$ -丁内酰胺出发, 经 6 步反应, 以 58% 的总产率得到了立体单一的 LRB 盐酸盐。



关键词: 硝酮      二碘化钐      *N*- $\alpha$ 位羟烷基化      不对称合成  
吡咯烷      swainsonine       $\gamma$ -丁内酰胺      LRB

---

厦门大学博硕士论文摘要库



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库